

低浓度重金属(镉、铅、汞)混合暴露 与骨密度的关联分析

许译元, 刘懿施, 施怡, 宋琴

杭州师范大学公共卫生学院预防医学系, 浙江 杭州 311121

摘要:目的 探索低浓度重金属(镉、铅、汞)混合暴露与骨密度之间的关联, 以及碱性磷酸酶(ALP)、骨碱性磷酸酶(BAP)、甲状旁腺激素(PT)、钙(Ca)、磷(P)在其中发挥的中介效应。方法 以 NHANES 调查数据为基础进行横断面研究, 纳入研究对象共 1 465 人, 使用多项式 logistic 回归分析相关危险因素, 并进一步用贝叶斯核函数(BKMR)分析镉、铅、汞混合暴露对骨密度的影响, 采用 R 软件的 Mediation 包(bootstrap 法)分析 ALP、BAP、PT、Ca、P 在镉(Cd)、铅(Pb)、汞(Hg)暴露与骨密度的关系中的中介效应。结果 多项式 logistic 回归结果显示 Cd 浓度在第三个三分位数(T3)时骨质减少风险增大($OR=1.56, 95\%CI: 1.08 \sim 2.26$); Pb 浓度在第二个三分位数(T2)时骨质减少风险增大($OR=1.49, 95\%CI: 1.06 \sim 2.08$); Hg 浓度在 T3 时骨质疏松风险降低($OR=0.38, 95\%CI: 0.15 \sim 0.94$)。BKMR 模型分析显示 Cd、Pb、Hg 混合暴露浓度升高会导致骨密度分数(T-score)降低, Cd、Pb、Hg 后验纳入概率分别为 1、1、0.47。中介分析显示 Cd 能通过 ALP 和 Ca 的中介效应影响骨密度, 中介比例分别为 -32.3%、-64.9%。Hg 能通过 ALP 和 BAP 的中介效应影响骨密度, 中介比例分别为 7.3%、61.8%。Pb 能通过 ALP、BAP、PT 的中介效应影响骨密度, 中介比例分别为 38.9%、97.6%、1.5%。结论 低浓度镉、铅、汞混合暴露浓度与 T-score 呈负相关, ALP、BAP、PT、Ca 的中介效应具有统计学意义。

关键词: 重金属; 混合暴露; 骨密度; 中介效应

中图分类号: R714.257 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)21-4015-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202405094

Correlation analysis of low concentration heavy metal mixed exposure (cadmium, lead, and mercury) and bone density

XU Yi-yuan, LIU Si-shi, SHI Yi, SONG Qin

Department of Preventive Medicine, School of Public Health, Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang 311121, China

Abstract: Objective To explore the association between mixed exposure to low concentrations of heavy metals (cadmium, lead, mercury) and bone density, as well as the mediating effects of alkaline phosphatase (ALP), bone-specific alkaline phosphatase (BAP), parathyroid hormone (PT), calcium (Ca), and phosphorus (P). **Methods** A cross-sectional study was conducted based on NHANES survey data, including a total of 1 465 participants. Polynomial logistic regression was used to analyze related risk factors, and Bayesian Kernel Machine Regression (BKMR) was employed to assess the impact of mixed exposure to cadmium, lead, and mercury on bone density. The mediation effects of ALP, BAP, PT, Ca, and P in the relationship between exposure to cadmium (Cd), lead (Pb), mercury (Hg), and bone density were analyzed using the Mediation package in R software (Bootstrap method). **Results** The results of polynomial logistic regression indicated that the risk of bone loss increased at the third quartile (T3) of Cd concentration ($OR=1.56, 95\%CI: 1.08-2.26$); the risk also increased at the second quartile (T2) of Pb concentration ($OR=1.49, 95\%CI: 1.06-2.08$). Conversely, the risk of osteoporosis decreased at T3 of Hg concentration ($OR=0.38, 95\%CI: 0.15-0.94$). BKMR model analysis revealed that increased concentrations of cadmium, lead, and mercury were associated with a decrease in bone density scores (T-score), with posterior inclusion probabilities for Cd, Pb, and Hg being 1, 1, and 0.47, respectively. Mediation analysis showed that Cd influenced bone density through the mediating effects of ALP and Ca, with mediation proportions of -32.3% and -64.9%, respectively. Hg affected bone density through the mediating effects of ALP and BAP, with mediation proportions of 7.3% and 61.8%. Pb influenced bone density through the mediating effects of ALP, BAP, and PT, with mediation proportions of 38.9%, 97.6%, and 1.5%, respectively. **Conclusion** There is a negative correlation between low concentrations of mixed exposure of cadmium, lead, and mercury and T-score, and the mediating effects of ALP, BAP, PT, and Ca are statistically significant.

基金项目: 杭州师范大学交叉学科研究项目(2024JCXK01)

作者简介: 许译元(2004—), 女, 本科在读, 研究方向: 公共卫生

通信作者: 宋琴, E-mail: songqin@hznu.edu.cn

Keywords: Heavy metals; Mixed exposure; Bone density; Mediating effects

骨密度(bone mineral density)是评价骨骼健康程度的常用指标^[1]。研究发现,低骨密度是骨质疏松症(osteoporosis, OP)的危险因素,骨密度降低可能导致 OP,甚至导致骨折进而严重影响人们的健康和生活质量^[1]。同时,低骨密度也是跌倒的危险因素之一,跌倒可能导致骨折和严重软组织损伤甚至死亡等伤害^[2]。研究表明,血液中铅(lead, Pb)、镉(cadmium, Cd)和汞(mercury, Hg)水平与骨密度存在负相关^[1]。目前,大多数研究都集中在单一金属暴露与骨密度的关系上,但在实际中,多种金属的混合暴露更为常见,因此,研究镉、铅、汞混合暴露下的骨密度变化更具有现实意义。碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PT)、骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BAP)、钙(calcium, Ca)和磷(phosphorus, P)在骨组织发育中也起着重要的作用^[3-4],分析 ALP、PT、BAP、Ca、P 在其中发挥的中介作用,有助于阐明 Cd、Pb、Hg 对骨密度变化的内在机制,以便为临床预防和治疗骨骼疾病提供参考,从而实现精准预防和治疗骨骼疾病,保护骨骼健康。

1 对象与方法

1.1 研究对象 研究人群来自 2001—2006 年、2013—2014 年、2017—2020 年的(National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES)数据库。该研究遵循赫尔辛基宣言的原则,所有方案都经过伦理委员会的审核和批准。

1.2 T-score OP 和骨质疏松根据世界卫生组织的标准来划分:正常(T-score ≥ -1),骨质减少($-1 > T\text{-score} > -2.5$),骨质疏松(T-score ≤ -2.5)。计算 T-score 时使用的参考人群数据是 NHANES III 中的平均股骨颈骨密度(0.858 g/cm^2)和标准差($s, 0.12$),国际临床骨密度测量学会也建议使用此参考标准^[5-6]。

$$T\text{-score} = \frac{BMD_{\text{参与者}} - \text{平均 } BMD_{\text{参考}}}{s_{\text{参考}}}$$

$BMD_{\text{参与者}}$:观察到的参与者的骨密度,平均 $BMD_{\text{参考}}$:参考人群的平均骨密度(0.858 g/cm^2), $s_{\text{参考}}$:参考人群的标准差(0.12)。

1.3 社会人口学数据 筛选血液重金属(Cd、Pb、Hg)、ALP、BAP、PT、Ca、P、性别、年龄、种族、教育程度、家庭贫困收入比(family poverty income ratio, PIR)、饮酒、吸烟、膳食(能量、蛋白质、碳水化合物、总糖、膳食纤维、总脂肪、维生素 A、钙、维生素 D)、身体质量指数(body mass index, BMI)等变量数据均无缺失的数据,共纳入样本量 1 465 例。

1.4 统计分析方法 本研究采用 R 4.3.1 软件进行

统计分析,正态分布数据用独立样本 t 检验进行分析,非正态分布数据使用 Kruskal-Wallis 检验进行分析,分类数据用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验进行分析。纳入所有协变量后,将血液重金属(Cd、Pb、Hg)浓度进行对数转换,并采用多项式 logistic 回归模型分析相关危险因素(T-score 为因变量,1=正常;2=骨质减少;3=骨质疏松)。血液重金属(Cd、Pb、Hg)浓度为自变量。协变量包括年龄、PIR、BMI、膳食、性别(1=男性;2=女性)、种族(1=墨西哥裔美国人;2=其他西班牙裔;3=非西班牙裔白人;4=非西班牙裔黑人;5=其他种族)、教育程度(1=9 年级以下;2=9~11 年级;3=高中;4=大学在读或 AA 学位;5 表示大学毕业及以上)、饮酒(0=从不;1=每天;2=几乎每天;3=3~4 次/周;4=2 次/周;5=1 次/周)、吸烟(1=1~2 根/d;2=3~5 根/d;3=6~7 根/d)。混合暴露与骨密度的关联采用贝叶斯核函数回归(Bayesian kernel machine regression, BKMR)模型, BKMR 是一种目前广泛应用的分析化合物混合暴露复杂性的新方法,使用 100 节和 10 000 次马尔可夫链蒙特卡罗迭代将所有 BKMR 模型拟合为高斯分布。以 ALP、PT、BAP、Ca、P 为中介变量,采用 R 软件的 Mediation 包(非参数百分位 bootstrap 法)分析 ALP、BAP、PT、Ca、P 在 Cd、Pb、Hg 暴露与骨密度的关系中的中介效应,该方法的思想是直接检验系数乘积 $ab=0$ 是否成立,先进行 bootstrap 有放回的重复抽样获得 bootstrap 样本,用该样本的数据计算路径系数 a 和 b ,再计算得到系数乘积 ab ,如果系数乘积 ab 的区间不包括 0,则表明 $ab \neq 0$,认为中介效应成立,如果包括 0,则认为中介效应不存在。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 人口学基本特征 本研究最终纳入调查对象 1 465 人,平均年龄为(63.28 ± 9.89)岁,性别、年龄、种族、BMI、重金属浓度(Cd、Pb)、膳食(能量、蛋白质、碳水化合物、总脂肪)对骨密度的影响均有统计学意义($P < 0.05$)。教育程度、贫困指数 PIR、饮酒、吸烟、Hg、总糖、膳食纤维、维生素 A、钙、维生素 D 对骨密度的影响均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 单个重金属与骨密度的关联分析 多项式 logistic 回归结果中校正前后两种模型的 OR 值均显示 Cd、Pb 是影响骨密度的危险因素,见表 2。Cd 在校正前后的骨质减少人群中 P_{trend} 均小于 0.05,说明 Cd 浓度升高与骨密度下降的关系有统计学意义;在未校正模型中, Cd 在 T2 和 T3 时对骨质减少人群以及在 T3 时对骨质疏松人群均有统计学意义($P < 0.05$);在

校正模型中,浓度在 T3 时 Cd 对骨质减少人群仍然具有统计学意义($P<0.05$)。在未校正模型中,Pb 在 T2 和 T3 时对骨质减少人群以及在 T3 时对骨质疏松人群均有统计学意义 ($P<0.05$);在校正模型中,Pb 在 T2 时对骨质减少人群仍然具有统计学意义 ($P<$

0.05)。校正前后,Hg 在骨质疏松人群中 P_{trend} 均小于 0.05,说明 Hg 浓度升高与骨密度增加的关系有统计学意义;在未校正与校正模型中,Hg 在 T3 时对骨质疏松人群均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 人口学基本特征 [$n=1\ 465,(\bar{x} \pm s),n(\%)$]
Table 1 Basic demographic characteristics [$n=1\ 465,(\bar{x} \pm s),n(\%)$]

特征	正常($n=890$)	骨质减少($n=513$)	骨质疏松($n=62$)	χ^2 值	P 值	
年龄(岁)	61.95 ± 9.56	64.92 ± 10.13	68.92 ± 8.55	49.060	<0.001	
PIR	2.61 ± 1.62	2.57 ± 1.61	2.24 ± 1.40	2.218	0.330	
BMI(kg/m^2)	30.29 ± 6.09	27.21 ± 5.46	24.86 ± 4.53	121.387	<0.001	
Cd($\mu\text{g}/\text{dl}$)	1.06 ± 1.47	1.12 ± 1.19	1.20 ± 0.86	10.050	0.007	
Pb($\mu\text{g}/\text{dl}$)	1.32 ± 1.24	1.38 ± 1.11	1.55 ± 1.44	6.984	0.030	
Hg($\mu\text{g}/\text{dl}$)	1.62 ± 2.25	1.65 ± 2.39	1.35 ± 2.34	4.523	0.104	
能量(kcal)	2 235 ± 1 110	2 017 ± 987	1 832 ± 899	21.763	<0.001	
蛋白质(g)	84.07 ± 46.08	74.88 ± 38.23	63.75 ± 33.01	28.353	<0.001	
碳水化合物(g)	251.08 ± 132.72	235.02 ± 130.27	216.47 ± 126.17	9.088	0.011	
总糖(g)	107.93 ± 76.97	102.46 ± 75.59	92.56 ± 78.59	4.946	0.084	
膳食纤维(g)	16.47 ± 10.87	16.58 ± 10.81	13.66 ± 8.18	3.692	0.158	
总脂肪(g)	89.99 ± 50.64	80.19 ± 47.73	71.36 ± 41.84	22.475	<0.001	
维生素 A(μg)	609.01 ± 584.16	645.86 ± 600.56	486.60 ± 402.35	5.198	0.074	
Ca(g)	920.05 ± 563.53	871.72 ± 528.61	829.16 ± 503.15	2.874	0.238	
维生素 D(μg)	4.69 ± 6.49	4.71 ± 6.27	4.24 ± 4.66	1.051	0.591	
性别	男	636(71.46)	261(50.88)	20(32.26)	84.331	<0.001
	女	254(28.54)	252(49.12)	42(67.74)		
种族	墨西哥裔美国人	81(9.10)	30(5.85)	3(4.84)	80.924	<0.001
	其他西班牙裔	86(9.66)	44(8.58)	3(4.84)		
	非西班牙裔白人	373(41.91)	301(58.67)	46(74.19)		
	非西班牙裔黑人	275(30.90)	82(15.98)	1(1.61)		
	其他种族,包括多种族	75(8.43)	56(10.92)	9(14.52)		
教育程度	9 年级以下	60(6.74)	28(5.46)	6(9.68)	10.272	0.246
	9~11 年级	106(11.91)	80(15.59)	6(9.68)		
	高中	250(28.09)	132(25.73)	19(30.65)		
	大学在读或 AA 学位	308(34.61)	159(30.99)	19(30.65)		
	大学毕业及以上	166(18.65)	114(22.22)	12(19.35)		
饮酒(次/周)	从不	220(24.72)	142(27.68)	25(40.32)	17.993	0.055
	每天	137(15.39)	79(15.40)	6(9.68)		
	几乎每天	307(34.49)	153(29.82)	23(37.10)		
	3~4	115(12.92)	58(11.31)	4(6.45)		
	2	77(8.65)	51(9.94)	3(4.84)		
	1	34(3.82)	30(5.85)	1(1.61)		
吸烟(根/d)	1~2	247(27.75)	135(26.32)	22(35.48)	4.642	0.326
	3~5	61(6.85)	27(5.26)	2(3.23)		
	6~7	582(65.39)	351(68.42)	38(61.29)		

2.3 重金属混合暴露与骨密度的关联分析 BKMR 模型结果显示,当三种金属(Cd、Pb、Hg)的混合浓度升高时,T-score 下降,Cd、Pb、Hg 混合暴露浓度与 T-score 呈负相关,见图 1A,Cd、Pb、Hg 后验纳入概率分别为 1、1、0.47,表明 Cd 和 Pb 在混合暴露中起到主导作用;当其他金属分别固定在第 25、50、75 分位

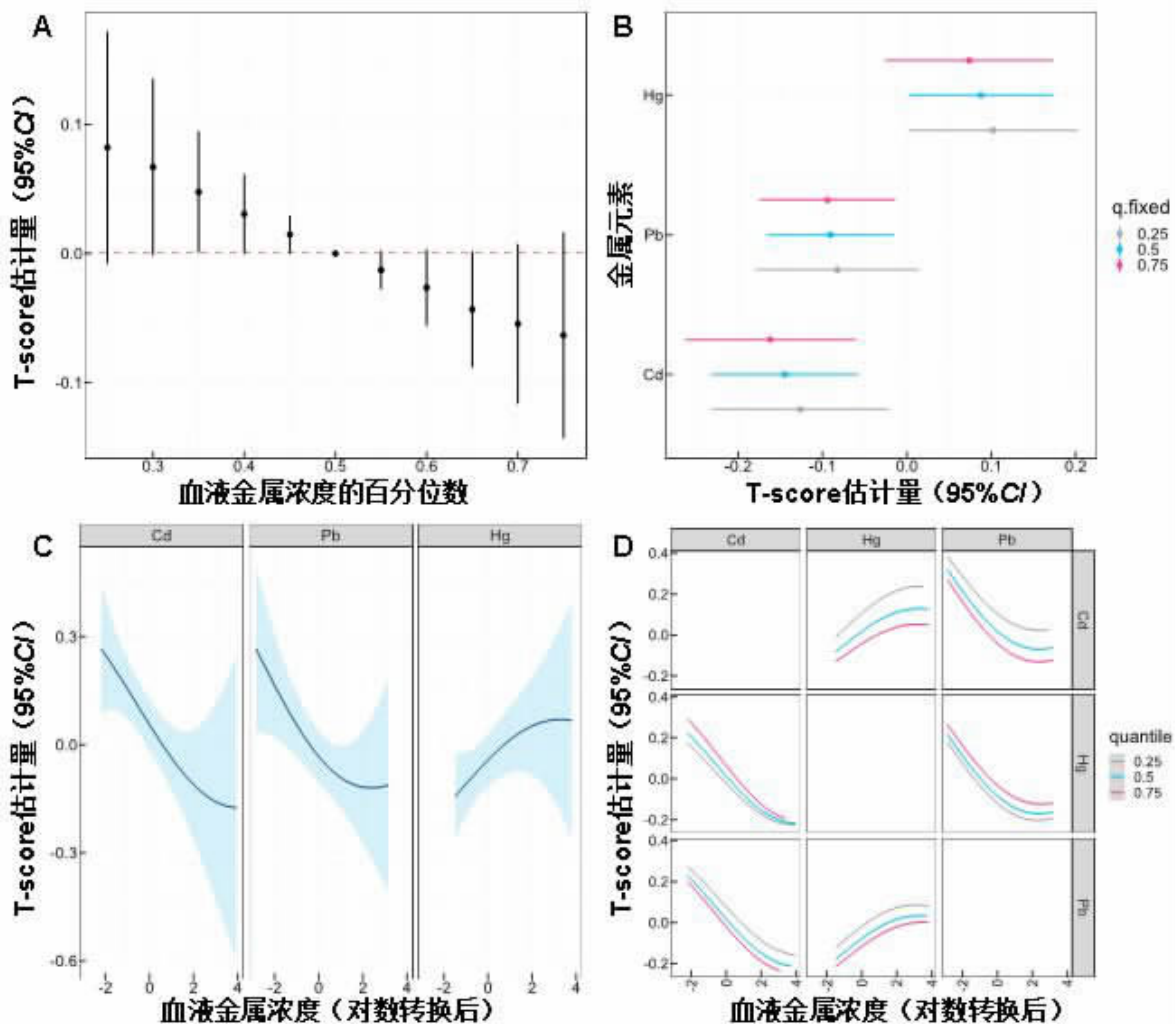
数时,Cd 和 Pb 暴露浓度从其第 25 百分位数增加到第 75 百分位数时,T-score 下降,见图 1B;图 1C 显示 Cd、Pb 与 T-score 之间呈现出非线性负相关,Hg 与 T-score 呈倒“U”型关系;图 1D 显示三种金属的暴露-反应函数的斜率在不同分位数上相似,表明三者之间没有交互作用。

表 2 多项式 logistic 回归模型分析重金属 (Cd、Pb、Hg) 与骨质减少 / 骨质疏松风险的相关性 (n=1 465)

Table 2 The association between heavy metals (cadmium, lead, mercury) and the risk of osteopenia/osteoporosis analyzed by polynomial logistic regression model (n=1 465)

重金属 (n=1 465)	血液浓度 (μg/dl)	正常 / 骨质减少 / 骨质疏松	未校正模型 OR 值 (95%CI)				校正模型 OR 值(95%CI)			
			骨质减少	P 值	骨质疏松	P 值	骨质减少	P 值	骨质疏松	P 值
Cd	连续变量	890/513/62	1.40(1.06 ~ 1.86)	0.019	2.40(1.24 ~ 4.65)	0.009	1.26(0.86 ~ 1.85)	0.236	1.27(0.47 ~ 3.42)	0.639
	T1(<0.68)	298/138/11	1.00(reference)		1.00(reference)		1.00(reference)		1.00(reference)	
	T2(0.68 ~ 1.03)	299/182/22	1.38(1.05 ~ 1.82)	0.023	2.08(0.99 ~ 4.40)	0.055	1.26(0.90 ~ 1.76)	0.173	1.44(0.59 ~ 3.54)	0.429
	T3(>1.03)	297/193/29	1.51(1.14 ~ 1.99)	0.004	2.86(1.39 ~ 5.90)	0.004	1.56(1.08 ~ 2.26)	0.018	2.05(0.77 ~ 5.47)	0.150
	P_{trend}			0.009		0.005		0.039		0.203
Pb	连续变量	890/513/62	1.46(1.07 ~ 2.00)	0.018	2.52(1.19 ~ 5.31)	0.016	1.30(0.85 ~ 1.99)	0.221	1.97(0.66 ~ 5.90)	0.225
	T1(<0.87)	298/140/13	1.00(reference)		1.00(reference)		1.00(reference)		1.00(reference)	
	T2(0.87 ~ 1.17)	300/190/22	1.46(1.11 ~ 1.93)	0.007	1.94(0.95 ~ 3.97)	0.070	1.49(1.06 ~ 2.08)	0.022	1.96(0.82 ~ 4.68)	0.128
	T3(>1.17)	296/183/27	1.38(1.05 ~ 1.82)	0.022	2.27(1.14 ~ 4.5)	0.019	1.37(0.96 ~ 1.95)	0.081	2.28(0.93 ~ 5.58)	0.071
	P_{trend}			0.030		0.021		0.116		0.080
Hg	连续变量	890/513/62	0.96(0.72 ~ 1.27)	0.755	0.51(0.24 ~ 1.07)	0.076	0.78(0.55 ~ 1.11)	0.168	0.49(0.18 ~ 1.28)	0.144
	T1(<0.82)	289/180/26	1.00(reference)		1.00(reference)		1.00(reference)		1.00(reference)	
	T2(0.82 ~ 1.16)	307/169/24	0.89(0.68 ~ 1.16)	0.384	0.89(0.50 ~ 1.59)	0.692	0.88(0.65 ~ 1.19)	0.401	1.02(0.50 ~ 2.07)	0.958
	T3(>1.16)	298/164/12	0.91(0.70 ~ 1.19)	0.498	0.48(0.24 ~ 0.97)	0.041	0.75(0.54 ~ 1.04)	0.086	0.38(0.15 ~ 0.94)	0.036
	P_{trend}			0.377		0.037		0.066		0.044

注:校正模型控制年龄、性别、种族、教育程度、PIR、饮酒、吸烟、膳食、BMI 等因素;T1 为第一个三分位数,T2 为第二个三分位数,T3 为第三个三分位数。



注:A 为重金属混合物的累积效应;B 为重金属的单独暴露效应;C 为每种重金属的单变量剂量 - 反应函数;D 为交互效应;模型控制年龄、性别、种族、教育程度、贫困指数、饮酒、吸烟、膳食、BMI 等因素。

图 1 BKMR 模型分析重金属 (Cd、Pb、Hg) 混合暴露对成年人 T-score 的影响

Figure 1 The effects of mixed exposure to heavy metals (Cadmium, lead, mercury) on T-score in adults analyzed by BKMR model

2.4 中介效应 以血液污染物(Cd、Hg、Pb)浓度为自变量,正常/骨质减少/骨质疏松的三分类数据为因变量,ALP、PT、BAP、Ca、P为中介变量,并调整所有混杂因素后进行中介效应分析。结果如表3显示,ALP在Cd、Hg、Pb对骨质减少/骨质疏松的中介效应中具有统计学意义($P < 0.05$)。BAP在Hg和Pb对

骨质减少/骨质疏松的中介效应中具有统计学意义($P < 0.05$);Ca在Cd对骨质减少/骨质疏松的中介效应中具有统计学意义($P < 0.05$);PT在Pb对骨质减少/骨质疏松的中介效应中具有统计学意义($P < 0.05$)。P的中介效应未观察到有统计学意义($P > 0.05$)。

表3 中介效应(95%CI)
Table 3 Mediating effect (95%CI)

重金属	中介因子	间接效应	直接效应	中介比例(%)
Cd	ALP	-0.007(-0.018 ~ 0.000)*	0.029(-0.047 ~ 0.100)	-32.3%(-228.7 ~ 205.0)
	BAP	0.009(-0.002 ~ 0.020)	0.029(-0.042 ~ 0.100)	22.8%(-207.0 ~ 258.0)
	PT	0.002(-0.004 ~ 0.010)	0.014(-0.064 ~ 0.090)	11.8%(-89.5 ~ 108.0)
	Ca	-0.014(-0.029 ~ 0.000)*	0.036(-0.039 ~ 0.110)	-64.9%(-480.3 ~ 307.0)
	P	-0.000(-0.010 ~ 0.010)	0.022(-0.049 ~ 0.100)	2.0%(-113.6 ~ 119.0)
Hg	ALP	-0.005(-0.013 ~ 0.000)*	-0.068(-0.143 ~ 0.000)	7.3%(-5.3 ~ 48.0)
	BAP	-0.018(-0.031 ~ -0.010)**	-0.011(-0.078 ~ 0.050)	61.8%(-356.8 ~ 439.0)
	PT	-0.003(-0.008 ~ 0.000)	-0.095(-0.145 ~ -0.040)***	3.0%(-1.8 ~ 10.0)
	Ca	-0.003(-0.009 ~ 0.000)	-0.071(-0.143 ~ 0.000)	4.1%(-4.2 ~ 25.0)
	P	0.000(0.003 ~ 0.000)	-0.074(-0.149 ~ 0.000)	0.1%(-7.1 ~ 10.0)
Pb	ALP	0.019(0.004 ~ 0.040)**	0.030(-0.054 ~ 0.110)	38.9%(-248.4 ~ 370.0)
	BAP	-0.143(-0.202 ~ -0.090)***	-0.004(-0.242 ~ 0.220)	97.6%(-792.2 ~ 827.0)
	PT	0.018(0.005 ~ 0.040)**	-0.006(-0.113 ~ 0.100)	1.5%(-430.0 ~ 351.0)
	Ca	0.005(-0.000 ~ 0.010)	0.044(-0.035 ~ 0.120)	10.0%(-55.6 ~ 106.0)
	P	-0.000(-0.008 ~ 0.010)	0.049(-0.029 ~ 0.130)	0.5%(-44.3 ~ 45.0)

注:“*”表示 $P < 0.05$;“**”表示 $P < 0.01$;“***”表示 $P < 0.001$ 。

3 讨论

本研究显示性别、年龄、种族、BMI、重金属浓度(Cd、Pb)以及膳食(能量、蛋白质、碳水化合物、总脂肪)与骨密度降低关系密切,与现有文献报道基本一致^[7]。骨质减少/骨质疏松在性别中有显著差异,可能与身体活动水平的不同有关,而男性可能从事更多的体力劳动^[8]。骨质减少/骨质疏松人群的BMI、能量、蛋白质、碳水化合物、总脂肪的摄入较正常人群低。既往研究表明高BMI能减少骨质疏松发生,因为超重/肥胖者血液中的瘦素、胰岛素等调节因子水平比BMI正常或消瘦者高,能促进骨形成,防止骨量流失^[9],对于老年人来说,研究表明热量干预降低了髌部骨密度,导致骨质流失^[10],蛋白质摄入有利于骨基质的形成和维护^[11],碳水化合物也是骨骼的重要营养来源之一^[12]。脂肪对骨密度的影响大多是消极的,但也可能通过施加机械负荷,促进骨的形成^[13]。

多项式logistic回归模型显示Cd和Pb浓度升高会增加骨质减少的风险,Hg浓度升高可能会降低骨质疏松的风险。世界卫生组织建议血Cd含量超过0.5 μg/dl时应采取控制措施^[14],本研究中血Cd平均浓度为0.109 μg/dl,低于上述标准。低浓度Cd能直接作用于骨组织,使骨密度降低^[15],还能破坏细胞骨架

等诱导成骨细胞的凋亡^[16]。Pb暴露会使骨质量下降,该机制可能是Pb影响间充质细胞分化为成骨细胞^[17]。本研究中血Pb平均浓度为1.40 μg/dl,世界卫生组织报告显示,母体血Pb暴露水平 $< 5 \mu\text{g/dl}$ 时会导致胎儿生长缓慢,儿童则会出现智商下降,问题行为发生率增加等问题^[18]。动物研究表明,Pb(1.7 μg/dl)能直接降低骨密度和皮质骨宽度,使骨折更易发生,还会导致骨重塑失衡,加速骨形成和矿化过程,形成骨骼质量差^[19]。美国国家职业安全与健康研究所(NIOSH)推荐全血汞浓度 $< 25 \mu\text{g/L}$ ^[20],研究中人群血Hg平均浓度为0.162 μg/dl,低于该标准,低浓度Hg暴露可能存在应激保护机制(Hormesis效应)。混杂因素校正前后,骨质疏松人群OR值均小于1,说明在低浓度下Hg可能会降低骨质疏松的患病风险,Cho等^[21]的研究也发现Hg(平均浓度0.45 μg/dl)与OP风险降低有关。Tang等^[22]的研究表明骨密度在参考值(10 μg/dl)范围内随着Hg含量递增,当Hg浓度大于10 μg/dl时,Hg浓度升高股骨骨密度仍然增加。

Cd、Pb、Hg混合暴露浓度与T-score呈负相关,Cd和Pb在混合暴露中起主导作用,每种金属的单变量剂量-反应函数中,单个重金属Cd和Pb浓度与T-score呈明显的非线性负相关。既往研究同样发现

高浓度的 Pb、Cd 会使骨密度下降,即使是低浓度的重金属(血液中 Cd 浓度为 0.11 $\mu\text{g}/\text{dl}$)也会增加患 OP 的风险^[7-15]。此外,在小鼠研究中发现 Pb 会影响调节骨骼功能的激素 1,25-(OH)₂D₃ 的变化,从而影响骨细胞的水平。Cd 会间接影响维生素 D₃ 的代谢从而影响骨骼的形成和更新。重金属混合物的毒性会降低钙、磷等影响骨骼强度和密度的营养素的功^[23]。Hg 与 T-score 呈倒“U”非线性关系,既往研究发现在男性青少年中,血 Hg 与骨密度存在倒“U”型关系,低浓度的 Hg 有益于男性青少年骨密度,高浓度的 Hg 则会损害男性青少年的骨骼健康^[24]。

本研究的中介效应分析显示,Cd 能通过 ALP 和 Ca, Hg 能通过 ALP 和 BAP, Pb 能通过 ALP、BAP、PT 的中介作用影响骨密度。ALP 能限制钙化抑制剂无级磷酸盐的浓度,在骨矿化初始阶段发挥重要作用^[25]。BAP 含量与骨矿化速率呈负相关,BAP 升高标志着骨矿化作用减弱^[26]。PT 能使骨内血钙离子浓度升高,刺激矿物附着率和骨形成率^[4]。有实验表明,Cd 会降低 ALP 的表达^[27],暴露于甲基汞或无机汞的海洋鱼类中金属硫蛋白增加,ALP 表达减少^[28],Pb 暴露会抑制 ALP 的表达^[29]。Pb 可能是通过直接抑制成骨细胞功能,使 BAP 含量增高,影响骨的正常矿化和骨密度^[30]。Ca 对骨骼的生长发育具有重要作用,能以羟基磷灰石(负责组织矿化)的形式储存^[19],虽然在 Pb 和 Hg 对骨密度的影响中没有观察到 Ca 的中介效应,但是 Ca 在 Pb 和 Hg 对骨质减少/骨质疏松的影响中间接效应的 P 值较小,分别为 0.064 和 0.178 4,接近 0.05,这可能受样本量大小、阳性样本的比例等其他因素的影响,导致检验效能不足。

本研究仍然存在以下局限性。首先,由于其横断面设计,本研究中使用的测量指标和结果代表短期结果,可能仅捕获参与者的近期暴露情况,无法反映 Cd、Pb、Hg 对骨密度的长期影响。其次,尽管在模型中控制了一些混杂因素,还可能^[31]存在其他残余混杂因素。最后,我们的研究结果没有建立 Cd、Pb、Hg 暴露与骨质疏松风险之间的因果关系,Cd、Pb、Hg 暴露对骨质疏松影响的具体机制仍然不明确,需要进一步的研究来探讨 Cd、Pb、Hg 对骨密度的因果影响。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

[1] Wei MH, Cui Y, Zhou HL, et al. Associations of multiple metals with bone mineral density: A population-based study in US adults [J]. *Chemosphere*, 2021, 282: 131150.

[2] Fu YL, Ba L, Lü N, et al. Burden of falls attributable to low bone mineral density among People aged 60 years and over in China from 1990 to 2019 [J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1204497.

[3] Goseki-Sone M, Sogabe N, Fukushi-Irie M, et al. Functional analysis of the single nucleotide polymorphism (787T >C) in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene associated with BMD [J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2005, 20(5): 773-782.

[4] Fowler TW, McKelvey KD, Akel NS, et al. Low bone turnover and low BMD in Down syndrome: effect of intermittent PTH treatment [J]. *PLOS One*, 2012, 7(8): e42967.

[5] Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. A reference standard for the description of osteoporosis [J]. *Bone*, 2008, 42(3): 467-475.

[6] Xue SS, Zhang YZ, Qiao WJ, et al. An updated reference for calculating bone mineral density T-Scores [J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021, 106(7): e2613-e2621.

[7] Lim HS, Lee HH, Kim TH, et al. Relationship between Heavy Metal Exposure and Bone Mineral Density in Korean Adult [J]. *J Bone Metab*, 2016, 23(4): 223-231.

[8] Korpinen N, Oura P, Junno JA. Sex- and site-specific, age-related changes in bone density—a Terry collection study [J]. *Homo: Internationale Zeitschrift Fur Die Vergleichende Forschung Am Menschen*, 2023, 74(1): 17-32.

[9] Shapses SA, Pop LC, Wang Y. Obesity is a concern for bone health with aging [J]. *Nutrition Research*, 2017, 39: 1-13.

[10] Normandin E, Houston DK, Nicklas BJ. Caloric restriction for treatment of geriatric obesity: Do the benefits outweigh the risks? [J]. *Current Nutrition Reports*, 2015, 4(2): 143-155.

[11] Muñoz-Garach A, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. Nutrients and dietary patterns related to osteoporosis [J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 1986.

[12] Rondanelli M, Faliva MA, Barrile GC, et al. Nutrition, physical activity, and dietary supplementation to prevent bone mineral density loss: a food pyramid [J]. *Nutrients*, 2021, 14(1): 74.

[13] Tian L, Yu XJ. Fat, sugar, and bone health: a complex relationship [J]. *Nutrients*, 2017, 9(5): 506.

[14] World Health Organization. Environmental health criteria 134: Cadmium [EB/OL]. [2024-09-30]. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/38998/9241571349-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

[15] Akesson A, Bjellerup P, Lundh T, et al. Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2006, 114(6): 830-834.

[16] Martiniaková M, Chovancová H, Omelka R, et al. Effects of a single intraperitoneal administration of Cadmium on femoral bone structure in male rats [J]. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 2011, 53(1): 49.

[17] Beier EE, Maher JR, Sheu TJ, et al. Heavy metal Lead exposure, osteoporotic-like phenotype in an animal model, and depression of Wnt signaling [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2013, 121(1): 97-104.

[18] World Health Organization. WHO guideline for clinical management of exposure to Lead, iris [EB/OL]. [2024-09-30]. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/347235/9789240036888-eng.pdf?sequence=1>.

[19] Ciosek Z, Kot K, Kosik-Bogacka D, et al. The effects of Calcium, Magnesium, Phosphorus, fluoride, and Lead on bone tissue [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(4): 506.

[20] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. GBZ 89-2024 职业性汞中毒诊断标准[S]. 北京:中国标准出版社,2024.

- National Health Commission of the People's Republic of China. GBZ 89-2024 Diagnostic standard for occupational mercury poisoning[S]. Beijing: Standards Press of China, 2024.(In Chinese)
- [21] Cho GJ, Park HT, Shin JH, et al. The relationship between blood Mercury level and osteoporosis in postmenopausal women [J]. Menopause (New York, N.Y.), 2012, 19(5): 576-581.
- [22] Tang YC, Yi Q, Wang SH, et al. Normal concentration range of blood Mercury and bone mineral density: a cross-sectional study of National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2010 [J]. Environmental Science and Pollution Research International, 2022, 29(5): 7743-7757.
- [23] Elturki MA. Using peromyscus leucopus as a biomonitor to determine the impact of heavy metal exposure on the kidney and bone mineral density: results from the tar creek superfund site[J]. PeerJ, 2022, 10: e14605.
- [24] Xu K, Gao BQ, Liu TF, et al. Association of blood Mercury levels with bone mineral density in adolescents aged 12-19 [J]. Environmental Science and Pollution Research International, 2023, 30(16): 46933-46939.
- [25] Yadav MC, Simao AMS, Narisawa S, et al. Loss of skeletal mineralization by the simultaneous ablation of PHOSPHO1 and alkaline phosphatase function: a unified model of the mechanisms of initiation of skeletal calcification [J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2011, 26(2): 286-297.
- [26] 蔺建英,王文英. 妊娠期低水平铅暴露对新生儿血清钙、骨钙素及骨碱性磷酸酶的影响 [J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(3): 222-224.
- Lin JY, Wang WY. Effect of low-level lead exposure during pregnancy on serum calcium, osteocalcin and bone alkaline phosphatase in neonates [J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2011, 29 (3): 222-224.(In Chinese)
- [27] Brzóska MM, Moniuszko-Jakoniuk J. Disorders in bone metabolism of female rats chronically exposed to Cadmium [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2005, 202(1): 68-83.
- [28] Yachiguchi K, Sekiguchi T, Nakano M, et al. Effects of inorganic Mercury and methylmercury on osteoclasts and osteoblasts in the scales of the Marine teleost as a model system of bone [J]. Zoological Science, 2014, 31(5): 330-337.
- [29] Hicks DG, O'Keefe RJ, Reynolds KJ, et al. Effects of Lead on growth plate chondrocyte phenotype [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 1996, 140(1): 164-172.
- [30] 石凯丽,马宏,王文英,等. 铅对儿童骨代谢的影响[J]. 中国儿童保健杂志, 2004, 12(2): 109-111.
- Shi KL, Ma H, Wang WY, et al. Influence of Lead on bone metabolism of preschool children[J]. Chinese Journal of Child Health Care, 2004, 12(2): 109-111.(In Chinese)

收稿日期: 2024-05-08

(上接第 3990 页)

- UPLC-MS/MS method for rapid determination of multiple antibiotics and sedative residues in freshwater fish[J]. Food Chemistry: X, 2024, 22: 101268.
- [13] Gajda A, Nowacka-Kozak E, Gbylik-Sikorska M, et al. Multi-residues UHPLC - MS/MS analysis of 53 antibacterial compounds in poultry feathers as an analytical tool in food safety assurance [J]. Journal of Chromatography B, 2019, 1104: 182-189.
- [14] Moretti S, Dusi G, Giusepponi D, et al. Screening and confirmatory method for multiclass determination of 62 antibiotics in meat [J]. Journal of Chromatography a, 2016, 1429: 175-188.
- [15] 国家市场监督管理总局. GB 31650.1-2022 食品安全国家标准 - 食品中 41 种兽药最大残留限量[S]. 北京: 中国农业出版社, 2022.
- State Administration for Market Regulation. GB 31650.1-2022 National food safety standard - Maximum residue limits for 41 veterinary drugs in foods[S]. Beijing: China Agriculture Press, 2022.

收稿日期: 2024-06-18

读者·作者·编者

优先征集国家、省部级基金项目 及重点攻关项目论文启事

为了提高本刊的学术水平, 促进本刊发展, 特向各医学院校、医院、医学科研机构广泛征集国家、省部级自然科学基金资助项目和重点攻关项目的论文, 范围包括基础医学、预防医学和临床医学各专业的论著、调查报告、技术与方法等。对上述专业范围的基金项目或攻关项目产出的文稿须在首页下注明项目名称、项目编号, 并提交有关证明的复印件, 本刊一经审查合格, 将优先发表, 免收审稿费。

欢迎积极撰文, 踊跃投稿。